



دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

عنوان طرح پژوهشی:

«اثرات ناندرولون دکانوئیت بر پدیده پیش شرطی سازی ایسکمیک در قلب  
ایزوله موشهای صحرایی غیر ورزشکار»

مجری طرح:

دکتر خلیل پورخلیلی

همکاران طرح:

دکتر زهرا اکبری

سال ۱۳۹۱

آنابولیک استروئیدها ترکیباتی هستند که با نام استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک (Anabolic-androgenic steroids, AAS) شناخته می شوند. کلمه آنابولیک از واژه یونانی Anabolein به معنی ساختن و کلمه آندروژنیک از واژه یونانی Andros به معنی مرد و Genein به معنی تولید (مردساز) تشکیل می شوند. استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک، از مشتقات سنتتیک تستوسترون بوده و سبب افزایش سنتز پروتئین در سلولها، مخصوصا سلولهای عضلانی و ایجاد خصوصیات ثانویه جنسی مانند رویش موها در نقاط مختلف بدن و یا رشد حنجره و تارهای صوتی می گردند. ولی در مقایسه با تستوسترون دارای اثرات آنابولیک بیشتر و اثرات آندروژنیک کمتری می باشند.

آنابولیک استروئیدها در سال ۱۹۳۲ به عنوان هورمونهای جنسی مسئول بلوغ کشف و در نهایت با ساخت ترکیبات مختلف به بازار دارویی معرفی شدند. این داروها به همراه یک تغذیه مناسب و ورزش سبب افزایش توده عضلانی بدن و افزایش وزن بدن می شوند. علاوه بر این گاهی استفاده از این داروها به منظور بهبود شرایط پاتولوژیک در بیماران استفاده می گردد. بنابراین استفاده از این داروها در چنین شرایطی و در مقادیر درمانی (Therapeutic Dose) برای بدن مفید و در درمان کم خونی، آنژیوادمای ارثی، کاهش رشد، پوکی استخوان، ناتوانی جنسی، افسردگی، نهان بیضگی و هر بیماری که مانند ایدز سبب ضعف و لاغری عضلات گردد مورد استفاده قرار می گیرند (۱).

از طرف دیگر با توجه به عملکرد این داروها در افزایش حجم و توان عضلانی، مصرف آنها از استفاده درمانی به غیر درمانی (Non-therapeutic) و سوء مصرف (Abuse) کشیده شده است. به عنوان مثال ورزشکاران (عمدتا بدنسازان و وزنه برداران) بدون توجه به عوارض جانبی استروئیدهای آنابولیک، از این داروها در مقادیر بالا (۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیش از مقادیر درمانی) استفاده می کنند. حتی استفاده از این مواد در میان جوانان دختر و پسر دبیرستانی به منظور افزایش عملکرد ورزشی شان شایع می باشد (۲). تا سال ۱۹۳۵ هیچ کس نمی دانست که استروئیدهای آنابولیک موجب رشد و تقویت عضلات می شوند. از آن پس، از استروئیدهای آنابولیک به عنوان داروهای نیروزا استفاده (داروهای دوپینگ) شد (۳). اولین موارد سوء مصرف آنابولیک استروئیدها در سال ۱۹۵۰ و بوسیله وزنه برداران و قهرمانان قدرتی و نیز در افراد غیر ورزشکار برای افزایش توده عضلانی و توان فیزیکی گزارش شد (۱، ۴). مصرف این داروها از سال ۱۹۵۴ و در بین وزنه برداران المپیک آغاز گشت و به مرور در اغلب رشته های ورزشی گسترش پیدا کرد. امروزه سوء استفاده از استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک، موضوع مورد بحث جهانی است. بر اساس انتشارات کمیته ملی المپیک، ۵۰ درصد

از موارد دوپینگ مثبت ورزشکاران به استفاده از عوامل آنابولیک ارتباط دارد (۵). متأسفانه گستردگی مصرف استروئیدهای آنابولیک به حدی افزایش یافته است که آنها را صبحانه قهرمانان نام نهاده اند.

اثرات مضراستروئیدهای آنابولیک روی سیستم های مختلف مانند قلب و عروق، سیستم تولید مثل، کبد، غدد درون ریز و همچنین سیستم عضلانی نشان داده شده است (۶-۸).

داروهای آنابولیک استروئید عملکرد سلولهای اندوتلیال عروق را نیز تحت تاثیر قرار داده و در عملکرد طبیعی آنها اختلال ایجاد می نمایند که از جمله آنها مهار اثر ضد انعقادی اندوتلیوم، جلوگیری از عملکرد مواد گشاد کننده رگی و همچنین افزایش کلسیم داخل سلولهای عضلانی صاف عروق و انقباض آنها می باشد (۹-۱۱)

استفاده از دوزهای بالای آنابولیک استروئیدها سبب افزایش سطوح کلسترول و LDL و کاهش HDL، افزایش فشار خون و افزایش احتمال ایجاد ترومبوز عروقی ریسک ابتلا به بیماریهای قلبی مانند سکته قلبی و نارسایی قلبی را افزایش می دهد (۱، ۴).

مطالعات انجام شده بر روی موش صحرایی نشان می دهد استفاده از دوزهای سوپرا فیزیولوژیک داروهای آنابولیک استروئید سبب هیپرتروفی پاتولوژیک میوکارد (۱۲) و سبب افزایش آپوپتوز در میوسیت های بطنی ایزوله می گردد (۱۳). موارد متعددی از مرگ ناگهانی قلبی (Sudden cardiac death) در افراد مصرف کننده استروئیدهای آنابولیک گزارش شده است که بررسی های بافت شناسی حاکی از تغییرات وسیع بافت قلب در این افراد بوده است (۱۴-۱۶). بنابراین ریسک بیماریهای قلبی و عروقی به دنبال استفاده از استروئیدهای آنابولیک بسیار بالا می رود.

از طرف دیگر علاوه بر اثرات سوء مستقیم استروئیدهای آنابولیک روی سیستم قلب و عروق، استفاده از این مواد اثرات محافظتی اعمال شده عواملی مانند ورزش را بر روی قلب کاهش می دهد. بررسی ها نشان می دهد که ورزش کردن سبب محافظت از قلب در برابر آسیب های قلبی ایجاد شده به دنبال ایسکمی و جریان مجدد (Ischemia-reperfusion injury) و کاهش سائز انفارکتوس در مدل های قلب In vivo و یا Ex vivo می شود (۱۷). اما استفاده از استروئیدهای آنابولیک به همراه ورزش این اثرات محافظتی را کاهش و یا از بین می برد (۲، ۴). امروزه بحث مقاوم تر سازی بافت قلب در برابر آسیب های ایسکمی و جریان مجدد (I/R injury) موضوعی است که از سال ۱۹۸۶ و با کشف پدیده پیش شرطی سازی (Preconditioning) آغاز شده است. این نوع آسیب های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد در موارد متعددی مانند پیوند قلب، جراحی های بای پس کرونری، درمان ترومبوز عروق کرونر و مواردی دیگر اتفاق می افتد. افزایش مقاومت میوکارد در برابر آسیب های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد، قبل از مواجهه شدن با یک دوره

طولانی ایسکمی و جریان مجدد را پیش شرطی سازی می نامند. پیش شرطی سازی بافتی میتواند توسط محرکهای مختلفی مانند دوره های تکراری کوتاه ایسکمی - جریان مجدد (پیش شرطی سازی ایسکمیک)، هیپوکسی، استرس اکسیداتیو، استرس گرمایی، کشش میوسیت ها، عوامل فارماکولوژیک و لیپوپلی ساکاریدها ایجاد شود (۱۸).

### پیش شرطی سازی ایسکمیک (Ischemic Preconditioning)

توانایی دوره های کوتاه ایسکمی و جریان مجدد در بالا بردن مقاومت میوکارد قبل از یک دوره طولانی ایسکمی و جریان مجدد را پیش شرطی سازی ایسکمیک (IPC) Ischemic preconditioning نامیده می شود. پدیده پیش شرطی سازی ایسکمیک بافتی برای اولین بار در سال ۱۹۸۶ توسط ماری و همکاران (Murry et al) کشف شد. ماری و همکاران گزارش کردند دوره های کوتاه ایسکمی جریان مجدد (چهار دوره انسداد - جریان مجدد پنج دقیقه ای کرونر در سگ)، می تواند قلب را در برابر یک ایسکمی طولانی بعد از آن (۴۰ دقیقه ای) محافظت می کنند. این روش یکی از پرقدرت ترین و موفقیت آمیزترین روشها برای کاهش سرعت و وسعت آسیب سلولی میوکارد ناشی از یک ایسکمی حاد یا طولانی است که سبب انفارکتوس را کاهش داده و عملکرد قلب را بهبود می بخشد و آریتمی های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد را کاهش می دهد. IPC در تمام گونه های حیوانی که تا به امروز مطالعه شده اند مثل جوجه، سگ، موش، خوک، خرگوش، رت و گوسفند و همچنین انسان نشان داده شده است (۱۹).

اثرات محافظتی IPC بعد از گذشت چند دقیقه شروع شده و برای چندین روز باقی می ماند. بر این اساس IPC به دو نوع تقسیم می شود:

۱- پیش شرطی سازی اولیه یا کلاسیک (Early preconditioning) ۲- پیش شرطی سازی تاخیری (Late preconditioning) یا دریاچه دوم محافظت (SWOP (Second window of protection). پیش شرطی سازی اولیه نسبتاً موقتی و کوتاه است و فقط ۱ الی ۳ ساعت بعد از جریان مجدد طول می کشد ولی پیش شرطی سازی تاخیری، از حدود ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از محرک پیش شرطی سازی شروع می شود و تا حدود ۹۸ ساعت بعد از آن ادامه دارد هر چند که به اندازه نوع اولیه قدرت ندارد (۲۰).

همانطوری که گفته شد استروئیدهای آنابولیک سبب تغییرات زیادی در سیستم قلب و عروق می گردند و مرگ های ناگهانی قلبی به دنبال مصرف این مواد گواه این مسئله می باشد. از طرف دیگر علاوه بر تغییرات پاتولوژیک ذکر شده ای که این مواد در قلب و عروق ایجاد می نمایند، مطالعات نشان می دهد که استفاده از داروهای استروئید آنابولیک سبب کاهش جریان کرونری و سبب تقویت آریتمی های ایجاد شده در اثر ایسکمی و جریان مجدد در قلب موشهای صحرایی

می گردد (۲۱). همچنین استفاده از استروئیدهای آنابولیک در زمان ورزش از طریق کاهش ظرفیت سیستم آنتی اکسیدان، اثرات محافظتی ورزش در مقابل آسیب های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد را کاهش می دهد (۴). از طرف دیگر استفاده مزمن از دوزهای سوپرافیزیولوژیک داروهای آنابولیک استروئید در سیستم قلب و عروق سبب عوارض زیادی می گردد از جمله این موارد عبارتند از تغییر ساختار اندوتلیوم عروق، کاهش پاسخ وازودیلاتوری عروق، افزایش آپوپتوز میوسیت های قلب، افزایش کلسیم داخل میوسیت ها و غیره. از طرف دیگر به دلیل اینکه پیش شرطی سازی ایسکمیک سبب اثرات محافظتی بسیار قوی در قلب های نرمال می گردد، جالب است مشخص شود که آیا این اثرات مفید بعد از مصرف طولانی مدت داروهای آنابولیک استروئید نیز مشاهده خواهند شد یا اینکه به دلیل تغییرات مختلف ایجاد شده در ساختار سلولی و سیستم های داخل سلولی مانند کاهش ظرفیت سیستم آنتی اکسیدان این اثرات محافظتی تقلیل یافته و یا از بین می روند. بنابراین هدف از مطالعه کنونی بررسی اثرات استفاده از ناندرولون دکانوئیت به عنوان یک استروئید آنابولیک مشهور بر روی پدیده پیش شرطی سازی ایسکمیک در قلب موش های صحرایی ورزشکار می باشد. با توجه به اینکه نتایج حاصل از این تحقیق بیانگر آثار سوء مصرف بیش از حد داروهای استروئید آنابولیک خواهد بود بنابراین نتایج بدست آمده از این تحقیق می تواند در اختیار مراکزی مانند سازمان تربیت بدنی، کمیته ملی المپیک و سایر نهاد های که به نوعی با ورزش سر و کار دارند قرار گیرد. همچنین این مطالعه جهت آگاهی دادن به نسل جوانی که به صورت بی رویه به استفاده از این مواد نیروزا در جهت افزایش قدرت فیزیکی و ظاهری خوش تیپ تر روی آورده و از عوارض سوء آن بی اطلاعند بسیار مفید می باشد.

## اهداف اصلی طرح

بررسی اثر ناندرولون دکانوئیت بر اثرات محافظتی پیش شرطی سازی ایسکمیک در برابر آسیب های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد در قلب حیوانات ورزشکار

## اهداف فرعی طرح

۱- بررسی اثر ناندرولون دکانوئیت بر روی فعالیت های مکانیکی بطن چپ شامل فشار ایجاد شده بطن چپ (Left ventricular developed pressure, LVDP) و محصول ضربان فشار (Rate pressure product, RPP) که یک شاخص Contractility می باشد.

۲- بررسی اثر ناندربولون دکانونیت بر میزان جریان کرونری در زمان جریان مجدد

۳- بررسی اثر ناندربولون دکانونیت بر روی شیوع و شدت آریتمی های ایجاد شده در زمان جریان مجدد شامل تاقیکاردی و فیبریلاسیون های بطنی

۴- بررسی اثر ناندربولون دکانونیت بر حجم ناحیه سکته قلب در پایان دوره جریان مجدد

## فرضیات یا سوالات پژوهش با توجه به اهداف طرح

فرضیه ۱- ناندربولون دکانونیت سبب از بین بردن اثرات محافظتی پیش شرطی سازی ایسکمیک در برابر آسیب های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد در قلب حیوانات دریافت کننده می گردد.

## ۲-۲- مروری بر مطالعات انجام شده

Woodiwiss و همکاران در یک مطالعه اثرات ورزش و ناندربولون دکانونیت را روی Remodeling قلب را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه مشخص شد که ورزش بمدت شانزده هفته در رت باعث هیپرتروفی فیزیولوژیکی بطن چپ، شیفت منحنی حجم- فشار به سمت راست (افزایش شعاع داخلی بطن چپ)، افزایش ضخامت نسبی بطن چپ (نسبت ضخامت بطن چپ به شعاع داخلی) می گردد. در گروه ورزش+ استروئید افزایش وزن قلب بمانند گروه ورزش به تنهایی بود. در گروه ورزش+ استروئید منحنی حجم- فشار بیشتر به سمت راست منحرف شد. این تغییرات نشان می دهد که قطر داخلی بطن چپ در این گروه بیشتر شده ولی چون وزن بطن چپ مشابه با گروه ورزش بوده پس ضخامت دیواره بطن چپ کاهش یافته در نتیجه ضخامت دیواره ای نسبی بدون اثر بر رشد قلبی کاهش یافت. این موضوع می تواند استرس دیواره ای بطن چپ (LV wall stress) را در گروه ورزش+ استروئید را افزایش دهد که یکی از محرکهای رشد غیر طبیعی قلب (هیپرتروفی پاتوفیزیولوژیکی قلب) باشد (۱۲).

در مطالعه ای دیگر اثرات ورزش و استروئیدهای آنابولیک برروی بیان پروتئین شوک حرارتی ۷۲ (HSP72) توسط Lunz و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه مشخص شد که در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل نسبت وزن قلب به وزن بدن بالاتر بوده که نشان می دهد ورزش باعث هیپرتروفی قلبی می شود. همچنین مشخص شد که در گروه ورزش و گروه ورزش+ استروئید بیان HSP72 افزایش یافت ولی در گروه استروئید غیر ورزش مشابه با

گروه کنترل بود. این محققین نتیجه گیری کردند که شاید اثرات آسیب رسان ناندرولون دکانونیته روی قلب می تواند ناشی از بیان ناکافی HSP72 جهت محافظت از قلب باشد (۲۲).

Chaves و همکاران نقش ورزش و ناندرولون دکانونیته بر وضعیت آنتی اکسیدانهای آنزیمی را در آسیب ایسکمی- جریان مجدد را در موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند. در این آزمایش گروه های تحت پروتکل ورزش بمدت ده هفته روی نوار دوار (Treadmill) ورزش داده شدند. ناندرولون دکانونیته با دوز ۱۰ mg/kg/week به گروه های دریافت کننده استروئید بصورت عضلانی تزریق می شد. در این آزمایش قلب موشهای صحرایی بمدت ۳۰ دقیقه تحت ایسکمی گلوبال و بدنال آن ۶۰ دقیقه تحت جریان مجدد بر روی دستگاه لانگندورف قرار گرفتند. نتایج این پژوهش نشان داد که نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه های استروئید و استروئید + ورزش در مقایسه با گروه های کنترل و ورزش به ترتیب افزایش یافت. در دوره جریان مجدد عملکرد انقباضی در گروه ورزش حدود ۷۰ درصد بهبود یافت ولی در گروه های کنترل، استروئید و استروئید + ورزش یک بهبود جزئی به میزان ۲۰ تا ۲۵ درصد در انتهای دوره جریان مجدد مشاهده گردید. این موضوع نشان می دهد ناندرولون دکانونیته، محافظت قلبی ناشی از ورزش را در طی ایسکمی- جریان مجدد را کم می کند. اندازه ناحیه انفارکتوس در گروه ورزش بدنال ایسکمی- جریان مجدد بطور قابل توجهی کمتر از گروه های دیگر بوده است. این نتایج باز نشان دهنده نقش محافظتی ورزش در برابر آسیب ناشی از ایسکمی و جریان مجدد می باشد. همچنین در گروه استروئید + ورزش اندازه ناحیه انفارکتوس کمتر از گروه استروئید بود که پیشنهاد کننده آن است که ورزش یک محافظت مختصر در گروهی که در معرض استروئید بوده اند ایجاد می کند ولی در گروه های دریافت کننده ناندرولون دکانونیته نقش محافظتی ورزش بشدت مختل می شود و بنابراین استروئیدهای آنابولیک حساسیت میوکارد به وقایع ایسکمی- جریان مجدد را بیشتر می کند. همچنین مشخص شد که ورزش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان سوپر اکساید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز در میوکارد را افزایش می دهد ولی این اثر با دریافت ناندرولون دکانونیته مختل می گردد. بنابراین به نظر می رسد ورزش از طریق ایجاد یک استرس اکسیداتیو خفیف و افزایش ظرفیت سیستم آنتی اکسیدان تحمل قلب را در برابر یک حادثه ایسکمی و جریان مجدد متعاقب آن افزایش می دهد. دریافت استروئیدهای آنابولیک سبب اختلال در این امر و کاهش اثر محافظتی ورزش می شوند (۴).

Du Toit و همکاران جهت توضیح علت افزایش حساسیت به آسیب ایسکمی- جریان مجدد و شناخت مکانیسم های مولکولی احتمالی در موشهای صحرایی که تحت درمان با استروئیدهای آنابولیک بوده اند آزمایشی را انجام دادند. در این آزمایش قلب موشهای صحرایی در دستگاه لانگندورف برای مدت ۲۰ دقیقه تحت ایسکمی و متعاقب آن به

مدت ۳۰ دقیقه تحت جریان مجدد قرار گرفتند. غلظت  $\text{TNF}\alpha$ ،  $\text{cAMP}$  و  $\text{cGMP}$  میوکارد قبل و حین ایسکمی و در دوره جریان مجدد اندازه گیری شدند. در این تحقیق مشخص شد که دوزهای سوپرافیزیولوژیک ناندرولون در گروه ورزش و ساکن حساسیت میوکارد به آسیب ایسکمی - جریان مجدد را افزایش می دهد. این محققین نتیجه گیری کردند این افزایش حساسیت ممکن است مربوط به افزایش غلظت  $\text{cAMP}$  قبل از ایسکمی و یا افزایش غلظت  $\text{TNF}\alpha$  میوکارد هم قبل از ایسکمی و هم در دوره جریان مجدد باشد (۲). بنابراین با توجه به مطالعات انجام گرفته و دانسته های ما به نظر می رسد درباره اثرات سوء مصرف داروهای استروئید آنابولیک بر پدیده پیش شرطی سازی ایسکمیک مطالعه ای انجام نگرفته است. لذا در این مطالعه تصمیم بر این است که اثرات سوء مصرف داروی ناندرولون دکانونیت در شرایط ورزش بر پیش شرطی سازی ایسکمیک بررسی گردد.